

Az alarm-reactio szerepe a tápszerallergia keletkezésében.

Irta: Dr. Karády István (Szeged).

Tápszerallergia esetében az antigen igen gyakran valamilyen fajidegen fehérje. Épen ezért az enteralis sensibilizálás nehezen is egyeztethető össze az emésztés physiologiájának *Abderhaldentől*¹⁾ származó klasszikus tanával. Eszerint ugyanis a gyomorbélcsatornából fehérjék csak tökéletes, aminosavakig történő lebontódás után kerülnek felszívódásra, ami pedig a fehérjék antigen-tulajdonságának megszűnésével egyértelmű. Feltéve azonban, hogy a táplálékkal bevitt fehérjének egy része valamiképpen — lebontódás nélkül — mégis átjut a bélfalon, mielőtt a keringésbe kerül, át kell haladnia a májon is. A májon való keresztüljutás azonban újabb nehézséggel jár. A májba került fehérjét ugyanis a máj feltartóztatja, megköti, majd lebontja. Hisz *Widal*²⁾ vizsgálataiból tudjuk, hogy ez a „proteopexis“ a máj egyik legfontosabb működése.

Ezek szerint tehát az egészséges szervezet fehérjével szemben való enteralis sensibilizálásának *kettős barriere* állja útját: a *bél* és a *máj*. Ezzel szemben a klinikai tapasztalatok mégis amellettszólnak, hogy tápszerallergia esetében a gyomor-bélcsatorna képezi a behatolási kaput az antigen számára.

Bár egyre több kísérleti adattal és klinikai megfigyeléssel rendelkezünk arra vonatkozólag, hogy az említett kettős barriere bizonyos körülmények között elégtelenné válhat, az enteralis sensibilizálás kérdése még ma sem teljesen megoldott probléma. Csak megemlíteném azokat

a körülményeket, melyekről eddig ismeretes, hogy a bél-máj-barriere tökéletlenségét vonják maguk után és így a tápszerallergia egyes eseteiben az enterialis sensibilizálódás mechanizmusának megértéséhez magyarázatul szolgálhatnak. Ilyenek:

1. Az életkor. Egész fiatal állatoknál^{3), 4)}, csecsemők-nél⁵⁾, a bél-máj-barriere physiologiás körülmények között is elégtelen. Ezt mutatja pl. a mesterségesen táplált csecsemők oly gyakori ekzema infantuma, eosinophiliája stb.

2. A barriere-ek túlságos megterhelése^{6), 7), 8)} például igen nagy mennyiségű fehérje bejuttatása a gyomor-bélcsatornába. Nagymennyiségű fehérje talán megváltoztatva a gyomor-bélműködést (permeabilitás, secretios viszonyok), lehetővé teszi a felszívódást a bélből a portába és ha a májba kerülő fehérje mennyisége a proteopexicus képesség határát túllépi (Hiki⁹⁾, nyitva áll az út a sensibilizálódás kifejlődésére.

Könnyebben megérthető az enterialis sensibilizálódás olyan körülmények között, amikor akár betegség folytán, akár mesterséges beavatkozásra a barriere egyik vagy vagy mindkét tagjának működése romlik.

3. Az emésztőmirigyek működésének gyengülése vagy kiesése.^{10), 11)} Ilyenkor a pepsin-, elsősorban a trypsin-hatás elmaradván, az aminosavakig való lebontódása a fehérjéknek nem jön létre.

4. Gyomor-bélhurút, mely a nyálkahártya permeabilitásának fokozódásához vezet.^{12), 13), 14)}

5. Gyomor-bélnyálkahártya permeabilitását fokozó anyagok előzetes perorális adagolása, epet¹⁵⁾, coffein¹⁶⁾, sa-poninok¹⁶⁾, alcohol¹⁷⁾.

6. Májbetegségek, kísérletileg kiváltott májlaesio.⁹⁾

Előfordulnak azonban a tápszerallergiának olyan esetei, amikor az említett körülmények egyike sem szerepel és a látszólag teljesen egészséges emberek mégis allergiásokká válnak. Ma még teljesen megmagyarázhatatlan, hogy mi az oka ilyenkor a jól működő bél-máj-barriere elégtelenné válásának. Ezeknek a ma még érthetetlennek látszó-

eseteknek a mechanizmusára fog talán némi fényt vetni az alább ismertetendő kísérletem:

Kísérletemben a fenti körülményeket, melyek az enterális sensibilizálódást elősegítik, igyekeztem kizárni: Jól fejlett (nem újszülött) állatokat használtam. A gyomorba vitt fehérje mennyisége nem volt túl nagy, nem terhelte meg a bél-máj-barriere-t, hiszen a kontroll állatok nem is sensibilizálódtak. Az antigen bevitelét nem előzte meg olyan anyagok peroralis adagolása, amely akár a gyomor-bélnyálkahártya permeabilitásának fokozása, akár gyomor-bélhurut előidézése útján vagy májlaesio kiváltása révén a bél-máj-barriere működését elégtelenné tette volna. *En egészséges állatokon alarm-reactiot váltottam ki és az alarm-reactio kifejlődésének az idején kísértem meg az állatok enterális sensibilizálását fehérjével szemben.*

Kísérletem ismertetése előtt — azoknak megértése céljából — az *alarm-reactio lényegét* szeretném vázlatosan ismertetni (Az Alarm-reactióra vonatkozó vizsgálatokat 1937—1939-ben, Amerikában, mint Rockefeller-ösztöndíjas H. Selye professzorral együtt végeztem¹⁸⁻²⁴):

Ha a szervezet hirtelenül valamilyen káros behatás éri, amelyhez quantitativ vagy qualitativ nem volt hozzászokva, jellegzetes anatómiai, functionális és chemiai elváltozások jönnek létre. Ezek az elváltozások függetlenek a behatás természetétől. Mindegy, hogy a káros behatás műtéti traumából, gerincvelő átvágásából, a szervezet erős lehűtéséből áll-e, vagy kimerítő testi munka, vagy valamilyen chemiai anyag (atropin, morphium, vasopressin, adrenalin, histamin, formalin stb.) subletalis dosisban való adagolása okozza a károsodást, a szervezetben létrejövő elváltozások mindig ugyanazok lesznek, tehát nem a specificus stimulusra, hanem a káros behatásra, mint olyanra reagál a szervezet, és pedig egy háromszakaszos „adaptation syndrome”-val. Ez a három szakasz: Stage of alarm, stage of resistance, stage of exhaustion.

A *stage of alarm*-ra jellemző fontosabb elváltozások a következők: mellékvesekéreg hypertrophiája és fokozott secretios tevékenysége (lipoid granulumok eltűnése), a velő

chromaffin állományának megfogyása, súlyos esetben vérzések, necrosisok. A thymus és nyirokszervek (lép, nyirokcsomók) heveny visszafejlődése. A pancreas excretorius parenchymájának pusztulása (zymogen granulumok eltűnése), necrosisok. A hypophysis elülső lebeny eosinophil sejtjeinek degranulatioja, a magok pyknosisa, az elülső és hátsó lebeny közti határvonal basophil invasioja. Thyroideában atrophia és involutio jelei, melyeket később hyperplasia követ. A gonadok mindkét nemnél kissé atrophisálnak. Leukopenia a vérben, melyet neutrophil leukocytosis követ relatív lymphopeniával. Az eosinophilok eleinte megfognak, majd megszaaporodnak. A vörösvértetszám, haemoglobin emelkedése reticulocytosissal. Erosiok és fekélyek képződése a gyomor-béltraktusban (gyomor, vékonybél, appendix). Haemolymphcsomók keletkezése. Szövetek vízenyőkészségének megnövekedése, vízenyők, mell- és hasüri folyadékok képződése. Májban zavaros duzzadás, zsíros degeneratio, focalis necrosisok képződése. Vesében néha zavaros duzzadás, albumin, esetleg haemoglobinuria. A véralvadási idő megrövidül, fibrinképződés meggyorsul, vérlemezkek száma megnő. A vérnyomás transitoricus emelkedés után esik. Anyagok, melyek normálisan nem hatolnak át a bélhármon (adrenalin, histamin stb.), resorbeálódnak. Hőmérséklet súlyos. Az alapanyagcsere csökken, respiratio quotiens megnő. Rövid ideig tartó initialis hyperglycaemia, mely kifejezett hypoglycaemiába csap át. Zsírtransferálódás (depositio a májban, bőr alatti zsírszövet csökkenés). A vér restnitrogen-, húgysav-, polypeptid tartalmának emelkedése. Kreatinuria fokozódása. A vér chlor-tartalmának csökkenése, különösen a vörösvértetekben. Vizeletben a chlor kiválasztás csökken. A szövetek chlor tartalma szintén csökken, az izmok és agy kivételével. A chlor a vízenyőkben és plueralis- és peritonealis folyadékgyülemekben és az esetleges trauma területén szaporodik fel. A keringő vérmennyiség csökken. A diuresis erősen beszükül, stb., stb.

Ha a káros behatás nagyon súlyos, az alarm-reactio enrlített jeleinek kifejlődése közben a szervezet el is pusztul.

tulhat. Hogy az *alarm-reactio* mégis *célszerű reactioja a szervezetnek*, abból tudjuk, hogy a károsodás túlélése esetén a leírt somaticus elváltozások 24—48 óra múlva kezdenek visszafejlődni, az *alarm-reactiora* jellegzetes functionális és chemiai elváltozások az ellenkező végletbe csapnak át és ami a legfontosabb, ebben az időben *a szervezet ellenállóképessége nagy mértékben fokozódik*. (Ellen-shock phasis szemben az *alarm-reactiora* jellegzetes shock-phassissal.) Ilyenkor az ellenállás fokozódás nemcsak azzal a stimulussal szemben fejlődik ki, mely az *alarm-reactiot* kiváltotta, hanem mindenféle káros behatással szemben (*nem specificus resistentia stadiuma*). Így például egy előzetes *alarm-reactio*val kivédhető a patkányokon intravénás histaminnal előidézhető appendicitis, adrenalin okozta tüdővizenyő, tengerimalacok anaphylaxiás shockja, vizretentio, stb.

Ha azután a káros behatásnak sorozatosan lesszük ki az állatot naponta, a *resistentia* az illető károsító behatással szemben egyre nő, a szervezet ebből a károsító stimulusból a halálosnál jóval nagyobb quantumot elbír a károsodás legcsekélyebb jeleinek kifejlődése nélkül. Ez az igen erősen felfokozott *resistentia* azonban csak azzal az egy stimulussal szemben áll fenn, amely azt létrehozta, más stimulus még subletális dosisban is a szervezet pusztulásához vezet. (Ez a *stadium a specificus resistentia stadiuma*.)

A károsító stimulusok még tovább isméllődése esetén, egy idő múlva ez a *specificus resistentia* is megszűnik és a szervezet az *alarm-reactiora* jellegzetes tünetek kifejlődése közben elpusztul. *Kimerülési szak, stage of exhaustion*.

Kísérleteimben 250—300 gr-os, részben nőtény, részben hím tengeri malacokat használtam. Az *alarm-reactio* kiváltására háromfajta, különböző stimulust alkalmaztam, és pedig hideget, formalint és histamint. A *hidegkezelés* abból állott, hogy a tengeri malacokat 24 órára Bosch-jégszekrénybe helyeztem, melynek hőmérséklete autoregulatorral +1° C-ra volt beállítva. *Formalinkezelés* 24 óra alatt 3×0.2—0.4 ccm 4%-os formaldehyd oldat subcutan in-

jectiojából, a histaminkezelés pedig 24 óra alatt 3×0.25 ccm 1%-es histamin oldat subcutan injectiojából állott.

A sensibilisáláshoz *antigenként normalis lósavót* használtam, melyet részemre a Phylaxia gyár volt szíves *conserváló anyag nélkül* sterilén ampullázva elkészíteni. Ebből a normalis lósavóból 2—2 ccm-t vittem be a tengeri malac gyomrába catheteren át fecskendő segítségével, 24 órai előzetes kezelés után, tehát *az alarm-reactio kifejlődése idején*.

Az antigen peroralis bevitele után az alarm-reactiot kiváltó kezelést nem folytattam tovább, az állatok ketrecükbe helyezve, a kezelés előtti viszonyok között, a megszokott diétán éltek további három héten keresztül.

Az *antigen újbóli bevitele* (reinjectio) a normalis lósavó peroralis beadása után eltelt *három hét múlva* történt. Az állatok ekkor 2—2 ccm normal lósavat kaptak *intraperitonealisan*.

Négy állatnál (controll) alarm-reactiot kiváltó kezelés nélkül adtam be peroralisan, sondán át a 2 ccm lósavót. Ezen állatoknál szintén három hét múlva történt a 2 ccm lósavó intraperitonealis injectioja.

Mindhárom csoport (hideg, formalin, histamin) 8—8 állatból állott. Ezekből, csoportonként kettőt-kettőt 24 órai kezelés után leoltam és autopsiával megbizonyosodtam, hogy az alkalmazott kezelés elégséges volt az alarm-reactio előidézésére (mellékvesekéreg hypertrophia, hyperaemiás gyomor-bélnyálkahártya erosiókkal, appendicitis stb.). A további kísérletre tehát minden csoportban 6—6 állat maradt.

Megjegyzem, hogy a tengeri malacok formalinnal szemben meglehetősen érzékenyek s így elég időbe került az alarmírozásra szükséges dosis meghatározása. Túlerős adag nemcsak az első 24 órában járhat veszéllyel (halálos alarm-reactio kifejlődése), hanem később, 6—7 nap múlva is, kiterjedt kifeléyesedések keletkezése közben az állatok pusztulásához vezethet. Ugy látszik, különböző anyától származó és különböző életkorú tengeri malacok formalin érzékenysége más és más. Hasonló, de nem ilyen kifejezett a histaminnal szemben való érzékenysége a tengeri mala-

coknak. Histaminkezelés esetén is létrejöhetnek 5—7 nap múlva halálhoz vezető fekélyesedések, ha a histamin mennyiséget nagyon tömény oldál alakjában alkalmazzuk.

A kísérletek azt mutatják, hogy az alkalmazott *alarm-reactio* egészséges állatoknál lehetővé teszi a tengeri malacoknak a peroralisan bevitt lósavóval szemben való enteralis sensibilizálódását, mert három hét múlva a parenteralisan bevitt lósavó mind a három csoportbeli állatnál anaphylaxiás shock kifejlődéséhez vezetett. Még aránylag legenyhébb volt az anaphylaxia a formalinnal kezelt csoportban, ezen csoportba tartozó állatok közül mindegyik állat túlélte a shockot. A hideggel kezelt csoportból 1, a histaminnal kezelt csoportból 2 állat exitált anaphylaxiás rohamban. Az anaphylaxiás jelenségek 4—6 perccel a reinjectio beadása után kezdődtek: izgatottsággal, reszketéssel. Néhány perc múlva orrviszketés, örlőmozgások léptek fel, az állatok szőre felborzolódott, az állatok dyspnoesakká váltak. 15—20 perc múlva a dyspnoe elérte a maximumát, az állatok vizelete és széklete elment görcsös rángások jelentkeztek, több állatnál végtagbénulás jött létre. 20 perc múlva a hőmérséklet mind a három csoportbeli állatnál kifejezett (1—2, 2,5 ° C) esést mutatott. Az exitus 30—40 perc múlva következett be. A túlélő állatok még 1—2 óra múlva a reinjectio után is betegnek látszottak, bár izgatottságuk, dyspnoejuk lényegesen csökkent. Időnként ezeknél az állatoknál rohamokban újabb izgatottság, erős orrviszketés volt észlelhető, mely azonban mindössze csak 20—30 másodpercig tartott.

Néhány állatnál, 4—4 mindhárom csoportban, megismételttem a kísérletet a leírthoz hasonló feltételek között, azzal a különbséggel, hogy a reinjectiot, ezuttal csak 0.4 ccm normál lósavót, intravenásan adtam. Az eredmények teljesen hasonlóak voltak, anaphylaxiás jelenségek már 3—4 perc múlva jelentkeztek, de halálos shock nem lépett fel.

Az ismertetett állatkísérletekből nyilvánvaló, hogy az *alarm-reactio*, egészséges állatnál lehetővé teszi a peroralisan bevitt normalis lósavóval szemben az enteralis sensi-

bilizálódást. Ezen kísérletek egyúttal magyarázatul szolgálhatnak a tápszerallergia kifejlődés-mechanismusának megértésére olyan esetekben, amikor egészséges emberek-nél, a bevezetésben említett allergisálódást előmozdító körülmények nélkül fejlődik ki a tápszerallergia.

Kísérleteim alapján elképzelhető, hogy egészséges emberek-nél is elegendő lehet a szervezet általános károsodása, pl. kimerítő testi munka végzése, megfeszített sportolás (futás, úszás, stb.), huzamos időn át hidegben való tartózkodás, baleseti-, ideg-, műtéti trauma, erélyes Röntgen besugárzás, gyógyszerek parenteralis tudosirosása, stb., stb. arra, hogy a bél-máj-barriere elégtelenné váljék a gyomor-bélnyálkahártya permeabilitásának fokozódása, vagy májlaesio kifejlődése folytán és a szervezet a táplálék fehérjével szemben enterálisan sensibilisálódjék.

Irodalom :

- 1) **Abderhalden**, Hoppe-Seylers Z. **53**. 1907: 148, 326, 334.
- 2) **Widal**, Presse méd. 1920:893.
- 3) **Shin Maie**, Biochem. Z. **132**, 1922: 311.
- 4) **Uffenheimer**, Arch. Hyg. **55**. 1906: 139, és Münch. med. Wschr. 1905:1539.
- 5) **Ganghofer u. Langer**, Münch. med. Wschr. 1904:1497.
- 6) **Arloing, Langeron, Spasztisch**, C. r. Soc. Biol. 89. 1923:1293. és 90. 19223:1243.
- 7) **Ascoli, Vigano**, Z. physiol. Chem. 39. 1903:283.
- 8) **Oppenheimer, Michaelis**, Arch. Physiol. Suppl. 1902.
- 9) **Hiki Yoshiyuki**, Sci. Rep. Inst. infect. Dis. Univ. Tokyo **1**. 1922:**163**.
- 10) **Lesné, Dreyfuss**, C. r. Soc. Biol. 70. 1911:136.
- 11) **Walzer, Gray**, Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. 3. 1936:403.
- 12) **Mayerhofer, Pribram**, Wien. klin. Wschr. 22. 1909:875.
- 13) **Lust, Hahn, Hajos**, Wien. klin. Wschr. 1924:595.
- 14) **Lawatschek**, Prag. med. Wschr. 39. 1914:185.
- 15) **Besredka**, Ann. l'Inst. Past. 21. 1907:348. és 23. 1909:166.
- 16) **Koffler**, Dtsch. med. Wschr. 1932:1488.
- 17) **Hajos**, Wien. klin. Wschr. 1. 1924:95. és Dtsch. med. Wschr. 17. 1928:693.
- 18) **Karády, Browne, Selye**, Quart. J. Exp. Physiol. 28. 1938:23.
- 19) **Karády, Selye, Browne**, Orvosi Hetilap 82. 1938:681.
- 20) **Karády, Selye, Browne**, J. Immunol. 35. 1938:335.
- 21) **Karády, Selye, Browne**, J. Biol. Chem. 131. 1939:717.
- 22) **Karády, Selye, Browne**, Proc. Am. Physiol. Soc. Toronto. April. 1939.
- 23) **Browne, Karády, Selye**, J. Physiol. 97. 1939:1.
- 24) **Selye**, Cyclopedia of Medicine Surgery and Specialities. 15. 1940: 15.